

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

RAIMUNDO AZEVEDO VILAROUCA NETO

**CONSEQUÊNCIAS SENSORIO-MOTORAS ASSOCIADAS A PACIENTES COM
HIPERGLICEMIA DESCOMPENSADA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Juazeiro do Norte – CE

2021

RAIMUNDO AZEVEDO VILAROUCA NETO

**CONSEQUÊNCIAS SENSORIO-MOTORAS ASSOCIADAS A PACIENTES COM
HIPERGLICEMIA DESCOMPENSADA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Ma. Raíra Justino Oliveira Costa

Juazeiro do Norte – CE

2021

RAIMUNDO AZEVEDO VILAROUCA NETO

**CONSEQUÊNCIAS SENSORIO-MOTORAS ASSOCIADAS A PACIENTES COM
HIPERGLICEMIA DESCOMPENSADA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Ma. Raíra Justino Oliveira Costa

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof (a) Ma.: _____

Raíra Justino Oliveira Costa

Prof (a) Ma.: _____

Helenicy Nogueira Holanda Veras

Prof (a) Esp.: _____

Maria Dayane Alves de Aquino

AGRADECIMENTOS

Durante esses quatro anos de longa peleja e dura batalha, houveram pessoas importantes para mim que me auxiliaram nessa jornada e a deixaram mais leve com suas palavras mansas, chegando junto para ajudar a estudar, dando força e apoio sempre que precisei.

Primeiramente, gostaria de agradecer a mim mesmo, pela força, pela determinação, pelas noites em claro, pelos momentos de lucidez e desespero, pelas alegrias e todas as situações vividas nesse período que me ajudaram a crescer profissionalmente e pessoalmente.

À minha família, pelo suporte financeiro e emocional. Ao meu pai, Jociúdo Pereira Vilarouca, pelo apoio financeiro e por me ajudar a levar em frente o seu sonho de ter um filho formado para poder chamar de “doutor”.

À minha avó, Maria Enir de Souza, que, apesar de ser leiga e analfabeta, me ajudou quando eu precisei de plateia para explicar o conteúdo das provas. Foi ela quem me apoiou, mesmo sem saber, escutou meus desabafos, tentou me ajudar e me ajudou até mesmo quando dizia: “Oh, meu filho! Queria poder lhe ajudar, mas eu não sei ler.” Foi ela quem suportou minhas brincadeiras e meus apertões como uma forma de descontração para mim nos momentos de muito estresse e exaustão.

À minha mãe, Zuilene de Souza Silva, pelos momentos em que se dispôs a estudar comigo os ciclos dos parasitas, os processos da via glicolítica, do ciclo de Krebs, da beta-oxidação, pelas muitas vezes que evitou mais sobrecarga sobre mim, aliviando o fardo de estudar intensamente, como eu estudei, e por me ajudar a enfrentar todas as barreiras, vencendo mais esta junto a mim.

À minha irmã, Lorena Keren Silva Vilarouca, que... (escrevo isso à força – mentira) estudou comigo e ainda continua a estudar, mesmo que na força do ódio, me perguntando o conteúdo e dizendo onde preciso melhorar. Pelo apoio dado a mim, pela confiança depositada, pelo carinho, pelo seu amor e paciência para comigo, meu muito obrigado.

À minha namorada, Lara Abreu de Oliveira Gonçalves, por estar comigo em todos os momentos, sempre buscando formas de mostrar o quão bom eu sou e que eu devo para de me rebaixar e reconhecer o meu potencial real.

À minha excelentíssima orientadora, Raíra Justino Oliveira Costa, por me apoiar na escrita desse trabalho e de outros, pela paciência, pelas conversas e pela compreensão em tentar tornar o decorrer do semestre mais leve para eu poder me dedicar à residência.

Agradeço aos meus amigos, Maria das Graças, Elienay e Guilherme, e à “Panelinha” (Bianca, Luíza, Gislanya, Mirella, Victória, Vanessa, Vinícius, Paloma, Hellena e Ádria) que sempre me descontraíram nos momentos tristes. Obrigado por tudo, pelo carinho, pelas palhaçadas, pelo sofrimento em conjunto e por partilharem momentos incríveis comigo. “É Deus no céu e a gente aqui.” – Inês Brasil.

CONSEQUÊNCIAS SENSORIO-MOTORAS ASSOCIADAS A PACIENTES COM HIPERGLICEMIA DESCOMPENSADA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Raimundo Azevedo Vilarouca Neto¹; Raíra Justino Oliveira Costa².

RESUMO

Realizar uma revisão na literatura para descrever as principais consequências sensório-motoras associadas a pacientes com hiperglicemia descompensada. Tratou-se de uma pesquisa do tipo revisão integrativa, baseado na pergunta norteadora: A hiperglicemia descompensada pode favorecer ou contribuir para o desenvolvimento de doenças sensório-motoras? Foram incluídos 47 artigos na pesquisa, pertencentes aos idiomas inglês, alemão e espanhol, disponíveis *online* e em formato de texto entre os anos de 2016 a 2021. Foram utilizadas as bases de dados NLM (*National Library of Medicine*), *Elsevier ScienceDirect*, PubMed, MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e descritores extraídos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), com o auxílio dos moderadores booleanos AND e OR. Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica caracterizada pela resistência dos receptores de insulina ou na diminuição do hormônio insulina e pode ter diversas causas. O excesso de glicose leva a produção de metabólitos tóxicos e danosos às demais estruturas do organismo, provocando alterações nervosas e podendo estar relacionadas a doenças neurodegenerativas. Citocinas, quimiocinas e espécies reativas de oxigênio sintetizados pelas células de defesa dos pacientes com hiperglicemia descompensada, acometem órgãos como nervos, coração, vasos sanguíneos e músculos esqueléticos, promovendo complicações sensoriais e motoras. A associação da hiperglicemia com a resistência à insulina na DM também pode alterar a inibição de proteínas responsáveis pelas doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*. Doenças do Sistema nervoso. Hiperglicemia. Neuropatia diabética.

SENSORY-MOTOR CONSEQUENCES ASSOCIATED WITH PATIENTS WITH DECOMPENSATED HYPERGLYCEMIA: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Conduct a review in the literature to describe the main sensimotor consequences associated with patients with decompensated hyperglycemia. This was an integrative review research, based on the guide question: Can decompensated hyperglycemia favor or contribute to the development of sential-motor diseases? Forty-seven articles were included in the research, belonging to English, German and Spanish, available online and in text format between 2016 and 2021. We used the NLM (National Library of Medicine), Elsevier ScienceDirect, PubMed, MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) and LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences) databases and descriptors extracted from the Descriptors in Health Sciences (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH), with the help of boolean and OR moderators. Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by resistance of insulin receptors or in the decrease of the hormone insulin and can have several

¹ Discente do curso de biomedicina. netovilarouca@gmail.com. Centro Universitário Doutor Leão Sampaio.

² Docente do curso de biomedicina. raira@leaosampaio.edu.br. Centro Universitário Doutor Leão Sampaio.

causes. Excess glucose leads to the production of toxic metabolites harmful to other structures of the body, causing nerve changes and may be related to neurodegenerative diseases. Cytokines, chemokines and reactive oxygen species synthesized by the defense cells of patients with decompensated hyperglycemia, affect organs such as nerves, heart, blood vessels and skeletal muscles, promoting sensory and motor complications. The association of hyperglycemia with insulin resistance in DM may also alter the inhibition of proteins responsible for neurodegenerative diseases.

Keywords: Diabetes mellitus. Nervous system diseases. Hyperglycemia. Diabetic neuropathy.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença do pâncreas endócrino, que pode ser causada por vários fatores como: pancreatite (inflamação do pâncreas), autoimunidade, trauma pancreático, pancreatectomia (retirada cirúrgica de uma parte ou de todo o pâncreas), neoplasia, fator genético ou adquirido através do mau estilo de vida do indivíduo. Apesar de ser uma patologia que inicialmente afeta o pâncreas, o descuido e o não acompanhamento dos níveis glicêmicos pode acarretar em consequências sistêmicas, afetando diversos órgãos e promovendo complicações severas (WEI et al., 2020).

É considerada uma doença alarmante, e dentre as causas mais comuns destacamos, principalmente, as relacionadas a autoimunidade (tipo 1) ou ao mau estilo de vida como a alta ingestão de alimentos muito gordurosos, o sedentarismo, o tabagismo e entre outros fatores, culminando no diabetes tipo 2. Essa última, é, portanto, mais prevalente, onde um em cada 11 adultos são diabéticos, correspondendo a cerca de 90% dos casos (ZHEING; LEY & HU, 2018).

A hiperglicemia, característica principal dessa doença, pode levar a complicações com acometimentos à nível microvascular, que acabam por comprometer nervos motores e sensitivos, acarretando, como consequências, déficits sensório-motores, ardência nos pés, alterações na força muscular, dificuldade de ficar em pé e tem como causa inicial principalmente a Neuropatia Diabética (ND) (FELDMAN et al., 2017; GONÇALVES; VÆGTER & PALLESEN, 2018; PANG et al., 2020).

A ND é uma das complicações crônica decorrentes dos altos níveis glicêmicos. A elevação da excreção renal de albumina é descrita como uma característica desta complicação. Tal severidade está presente em pessoas com diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 2 descompensadas e com danos renais. Uma das principais causas da ND é a toxicidade que o excesso de glicose na corrente sanguínea pode causar aos nervos e, conseqüentemente, afetando diversos outros órgãos (DAGAR et al., 2021).

Dentro da ND, a neuropatia periférica destaca-se por ser um problema bastante comum em pacientes diabéticos. Associado ao diabetes, o uso de álcool, compressão ou lesão nervosa e fatores ambientais como exposição a toxinas, são as causas mais comuns. Durante o desenvolvimento da complicação, ocorre perda sensorial do membro do nervo afetado, dor, dormência e sensação de queimação. Como parâmetros de análise laboratorial, obtém-se os níveis de glicose na corrente sanguínea em jejum, vitamina B12, níveis de hormônio estimulador da tireoide e hemograma (CASTELLI; DESAI & CANTONE, 2020).

Outra disfunção causada como consequência da severidade da hiperglicemia descompensada é a disfunção cardíaca. É uma das causas mais comuns que levam os diabéticos à morbidade e mortalidade. Episódios isquêmicos são bastante comuns de serem observados em pacientes com diabetes, representando riscos diretamente ao coração, como a hipertensão e doença arterial coronária. Os danos ao endotélio vascular levam a uma série de mediadores moleculares que desencadeiam a cardiomiopatia diabética, como são conhecidas as complicações que afetam o sistema cardíaco de pacientes diabéticos (KNAPP; TU & WU, 2019).

Pacientes diabéticos, bem como os indivíduos que possuem fatores de risco que possam acarretar na DM, podem apresentar uma hiperglicemia descompensada e, conseqüentemente, desenvolver complicações severas e crônicas, como AVC, aterosclerose, pé diabético, hipertensão arterial, retinopatia, cardiopatia, miopatia, doença de Alzheimer e tantas outras alterações que causem ou acentuem um comprometimento motor e sensorial.

Baseado no que foi exposto e diante da grande prevalência mundial de pessoas portadores do diabetes *mellitus*, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão na literatura para descrever as principais consequências sensorio-motoras associadas a pacientes com hiperglicemia descompensada.

2 DESENVOLVIMENTO

Para realização da pesquisa dos artigos foi realizada uma revisão integrativa de abordagem qualitativa.

A coleta de dados foi dividida em 6 etapas, segundo critérios estabelecidos por Kwon et al. (2020), sendo elas: 1) Identificação do tema e definição da pergunta norteadora, com destaque para a relevância da questão para a saúde; 2) Estabelecimento de critérios de seleção dos estudos; 3) Categorização das informações relevantes os estudos selecionados; 4) Análise dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5) Interpretação dos resultados, comparando-os

com o conhecimento teórico prévio; 6) apresentação da revisão e síntese dos dados obtidos.

A questão norteadora que guiou a coleta de dados foi: a hiperglicemia descompensada pode favorecer ou contribuir para o desenvolvimento de consequências sensório-motoras?

A partir da pergunta norteadora, foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos científicos nos idiomas inglês, alemão e espanhol, disponíveis *online* e em formato de texto completo entre os anos de 2016 a 2021. Como critérios de exclusão, ficou estabelecido: desconsideração de teses, monografias e dissertações, artigos repetidos e que não correspondiam ao recorte temporal.

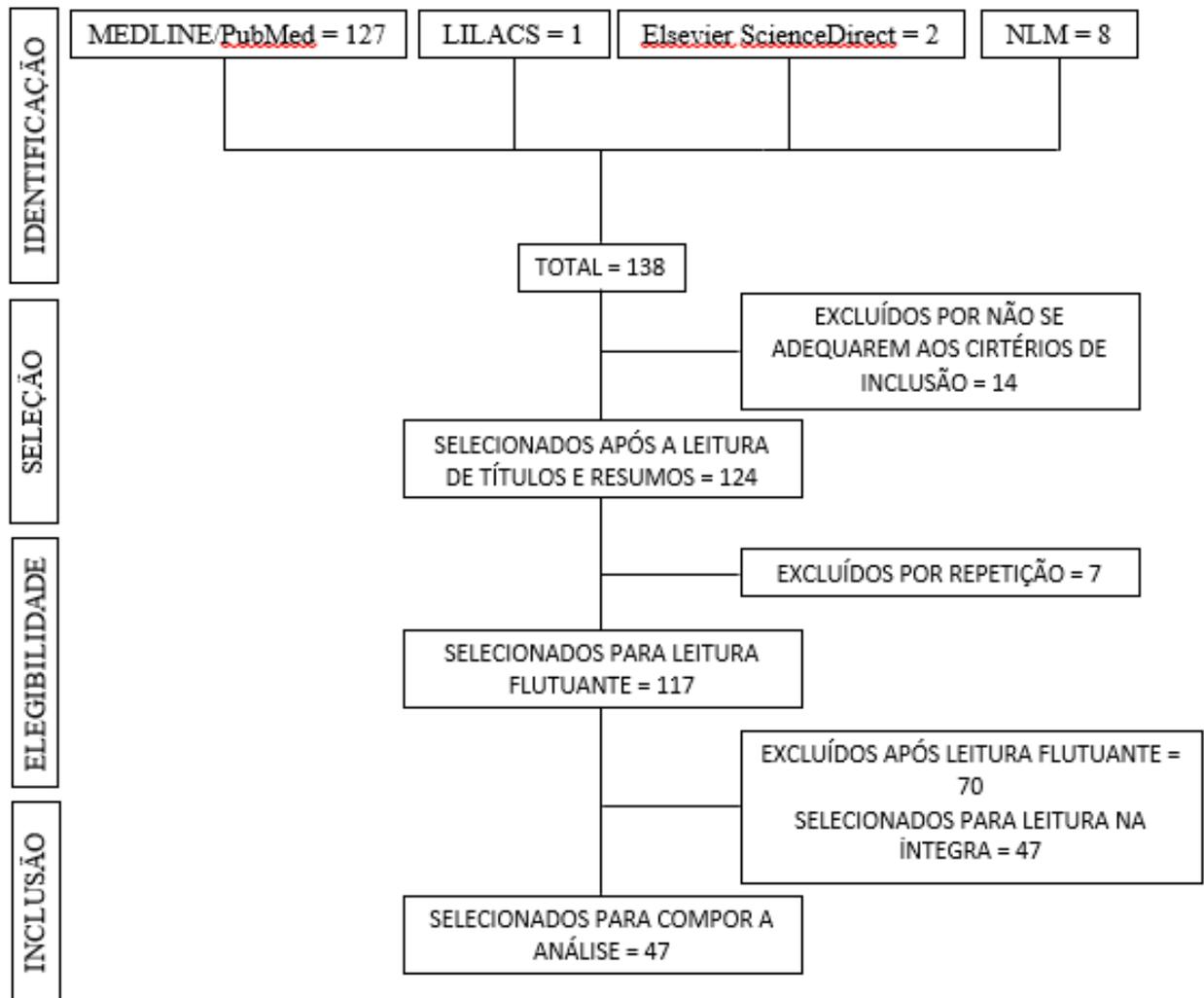
A busca pelos artigos foi iniciada em março de 2021, nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), PubMed, *Elsevier ScienceDirect*, *National Library of Medicine* (NLM) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Tais bases de dados foram selecionadas para dar início às pesquisas devido a sua relevância científica e seu potencial de abrangência.

Para selecionar a busca, foram utilizados os descritores extraídos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), por meio dos seguintes cruzamentos: *Diabetes Mellitus*; *Diabetes Mellitus AND Complications*; *Diabetics Neuropathy AND Diabetes Mellitus*; *Diabetes Mellitus AND Motor Neuron Disease*; *Diabetes Mellitus AND Nervous System Disease*; *Diabetes Mellitus AND Clinical Observation*; *Hyperglycemia AND Alzheimer*; *Hyperglycemia AND Neurological Disease*; *Diabetes Complications OR Complications Diabetes*; *Diabetes Mellitus AND Symptoms and Signs*; *Diabetes Mellitus AND Clinical Manifestation*; *Diabetes Mellitus AND Neurological Disease*; *Psychomotor Performance AND Diabetes Mellitus*; *Clinical Manifestation of Diabetes Mellitus AND Clinical Prediction Guides*; *Cardiopathy AND Diabetes Mellitus*; *Disorders Musculoskeletal AND Diabetes Mellitus*.

Como detalhado na Figura 1, foram identificados 138 artigos, dentre os quais, 127 foram extraídos da MEDLINE/PubMed, 2 da Elsevier ScienceDirect, 8 da NLM e 1 da LILACS. Dada a busca e selecionado os artigos, foi realizada a leitura dos títulos e resumos de todos os trabalhos, onde pôde-se excluir os que não continham correlação direta com a temática do presente trabalho. Foram excluídos 7 artigos por repetição, restando 131 artigos para leitura flutuante, e destes, descartando-se 14 por não adequação aos critérios de inclusão e exclusão.

Selecionados os artigos para a leitura flutuante, totalizando 117, durante o decurso do processo, restaram 47 artigos para a leitura completa, os quais atenderam aos critérios para compor o trabalho: 42 da MEDLINE/PubMed, 2 da Elsevier ScienceDirect e 3 da NLM.

Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos sobre a correlação entre a hiperglicemia e o desenvolvimento de doenças sensório motoras, Crato, Ceará, Brasil.



Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

2.1 A HIPERGLICEMIA CRÔNICA E SUAS CONSEQUÊNCIAS FISIOLÓGICAS

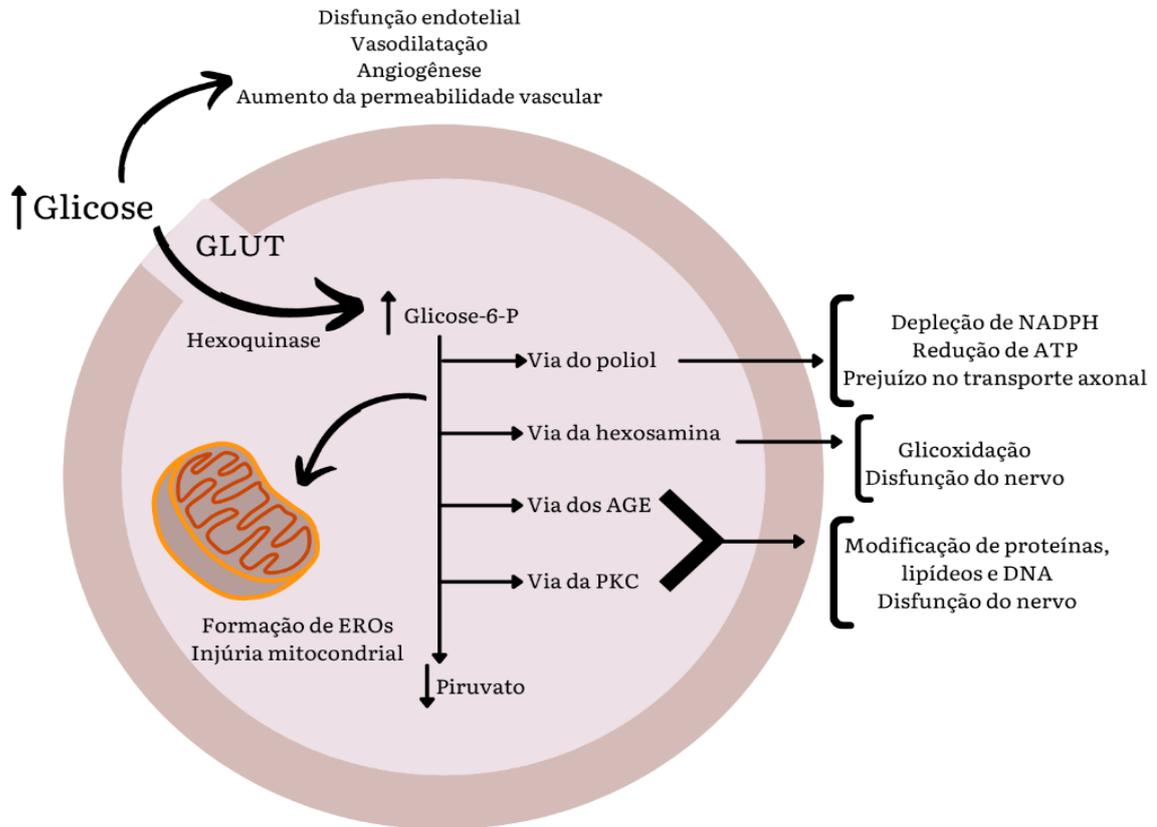
Diabetes *mellitus* é uma doença metabólica, cuja origem é diversa e caracteriza-se por níveis elevados de glicose na circulação sistêmica, levando o nome técnico de hiperglicemia. O acúmulo de glicose no sangue pode acarretar problemas em diversos mecanismos fisiológicos, como por exemplo nos capilares, localizados principalmente nos rins, olhos, nervos e coração. Alterações nessas estruturas podem acabar levando a apresentação de patologias conhecidas como nefropatia diabética, retinopatia diabética, neuropatia diabética, entre outras (GASECKA et al., 2020; HARRIETER & RODEN, 2019).

Os produtos do metabolismo do excesso de glicose no organismo são os responsáveis pelo desenvolvimento das consequências do aumento da glicemia, cujo principal efeito deletério é a disfunção endotelial, que culmina em efeitos sistêmicos, alterando a função de órgãos como o coração e nervos, que são muito vascularizados com capilares sanguíneos. As principais consequências são redução na produção de ATP, prejuízo no transporte axonal, modificação de lipídios, proteínas e DNA, disfunção nervosa e depleção de metabólitos intermediários da glicólise (KNAPP; TU & WU, 2019; PANG et al., 2020).

Existe uma forte correlação entre diabetes *mellitus* e outras doenças que ocorrem no organismo, cujo comprometimento ou até mesmo a própria fisiopatologia corroboram para tal ocorrência (ASIH et al., 2017; GASECKA et al., 2020).

Independente do tecido afetado, existe um mecanismo geral que auxilia na lesão celular causada pela hiperglicemia. Algumas vias são conhecidas por causar mecanismos de glicotoxicidade e estudos mostram que independente da via existe um fator comum: a formação das espécies reativas de oxigênio (EROs) (BUTTERFIELD & HALLIWELL, 2019). Consequências funcionais e outras alterações como a depleção de NADPH, modificação de proteínas e lipídios e disfunções nervosas estão diretamente associados ao aumento da glicose sanguínea. Os mecanismos dos danos causados pelo excesso de glicose estão demonstrados na Figura 2 e serão abordados, detalhadamente, adiante.

Figura 2 – Mecanismo unificado de dano celular induzido pela hiperglicemia.



Fonte: Autoria própria.

Legenda: Glicose-6-P (glicose-6-fosfato); NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato); ATP (adenosina trifosfato); AGE (produtos finais da glicação avançada); PKC (proteína quinase C); EROs (espécies reativas de oxigênio).

2.1.1 Alterações vasculares

A hiperglicemia é um fator preponderante no desenvolvimento de alterações vasculares, somada principalmente ao estilo de vida do paciente com DMT1 ou DMT2 e, juntamente com mutações genéticas ou farmacêuticas e até mesmo intervenções cirúrgicas, levam ao comprometimento vascular e cronicidade do caso. Vários mecanismos fisiopatológicos envolvem a hiperglicemia como sendo a precursora ou mediadora de todas as suas consequências (BARRETT et al., 2017).

Dentre os mecanismos pelo qual o excesso de glicose na corrente sanguínea pode levar a consequências patológicas, temos a ativação da PKC (*protein kinase C* – proteína quinase C). A PKC é uma família de proteínas com diferentes isoformas que influenciam em diversas funções celulares e na via de transdução. Essa proteína, quando ativada, resulta em disfunção endotelial, permeabilidade vascular, angiogênese, vasodilatação, apoptose, expansão da matriz

extracelular, espessamento da membrana basal, hipertrofia celular e alterações de ativação de enzimas como a MAPK (*mitogen activated protein kinases* – proteína quinase ativada por mitogênio), fosfolipase A2 e bomba de sódio e potássio (Na^+/K^+ ATPase) (BARRETT et al., 2017).

O estado crônico de níveis elevados da glicemia também pode induzir o processo de desmielinização, pois afeta as células de Schwann, que possuem uma relação entre os axônios dos neurônios, sendo responsáveis por formar os nós de Ranvier, proporcionando suporte e auxiliando a condução nervosa. Outra importante função das extensões citoplasmáticas das células de Schwann é a capacidade da transferência dos ribossomos da célula Schwann-axônio para auxiliar na tradução do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) intraxonal dos axônios distais (FELDMAN et al., 2017).

Níveis sanguíneos de glicose elevados levam ao metabolismo da glicose pela via do poliol e hexosamina, que contribuem para o aumento das EROs, da inflamação e, principalmente, para injúria mitocondrial, que, por sua vez, contribuem para mais danos no sistema nervoso (BARRETT et al., 2017; PANG et al., 2020).

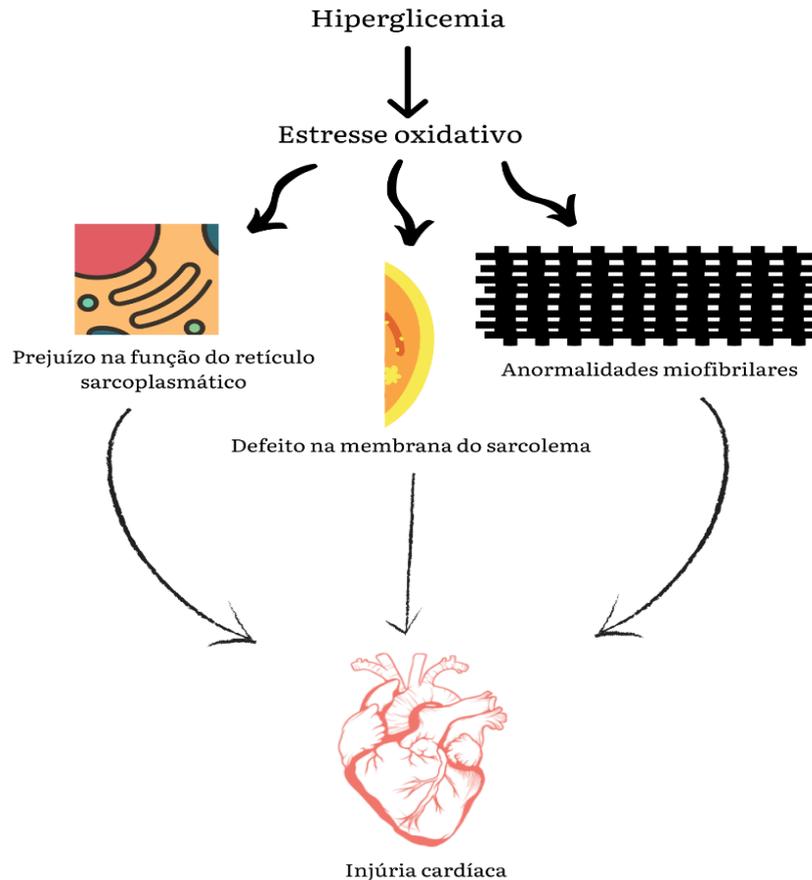
Além disso, a hiperglicemia, leva à glicação de proteínas funcionais para sintetizar produtos finais da glicação avançada, tais proteínas interagem com o receptor específico dos produtos finais da glicação avançada (RAGE – *receptor for advanced glycation specific end-products*) para alterar a expressão gênica e sinalização intracelular e promovem o aumento de substâncias pró-inflamatórias e radicais livres (PANG et al., 2020).

Notoriamente, percebe-se a grande relação dos altos níveis glicêmicos e níveis altos de lipídios - LDL (*low-density lipoprotein* - lipoproteína de baixa densidade), VLDL (*very low-density lipoprotein* - lipoproteína de densidade muito baixa) e triglicérides - na circulação sanguínea com o desenvolvimento de risco cardiovascular. Complicação macrovascular como a aterosclerose é bem comum em pacientes com DM2, o que contribui para o processo fisiopatológico de doenças cardiovasculares (DCV), bem como a influência da hiperglicemia e estresse oxidativo. Tais fatores contribuem para disfunções fibrinolíticas e plaquetárias devido a produção de mais tromboxano A2 e precipitam a trombose e DCV (GAIZ et al., 2017; ORMAZABAL et al., 2018).

Das alterações cardiovasculares relacionadas a diabetes, destaca-se a cardiomiopatia diabética, doença que está relacionada com as anormalidades de cálcio (Ca^{2+}), como o aumento da disponibilidade intracelular desse íon e a dessensibilização das miofibrilas para o Ca^{2+} . A atuação do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) produzem defeitos nas organelas dos cardiomiócitos, incluindo o retículo

sarcoplasmático, as miofibrilas e, até mesmo, o sarcolema. Não obstante, desarranjos metabólicos, como a depleção de adenosina trifosfato (ATP – *adenosine triphosphate*), devido à resistência à insulina ou disfunção da insulina, também favorecem para o desenvolvimento da cardiomiopatia diabética, como mostrado na Figura 3 (DHALLA; SHAH & TAPPIA, 2020).

Figura 3 – Esquema da relação entre a hiperglicemia e a injúria cardíaca.



Fonte: Adaptado DHALLA; SHAH & TAPPIA, 2020.

O acidente vascular encefálico (AVE), acidente vascular cerebral (AVC) ou derrame, como é popularmente conhecido, é uma doença cerebrovascular que decorre de alterações endoteliais, incluindo, dessa forma, tanto o sistema circulatório como o sistema nervoso central (SNC). O AVE pode se manifestar de duas formas: hemorrágico (AVEh) ou isquêmico (AVEi). Dentre as formas de manifestação do AVE, o AVEi é o tipo mais comum entre os pacientes com DMT2. Os fatores de risco para o AVEi são: diabetes, tabagismo, histórico familiar de infarto cerebral, hipertensão e dislipidemia, que pode promover o infarto aterosclerótico cerebral (LI et al., 2016; MARATNI, 2019).

A apolipoproteína E (ApoE) é uma proteína codificada por um gene localizado no cromossomo 19 e cuja função está relacionada com a homeostase do metabolismo dos lipídios. Polimorfismos no gene que codificam a ApoE estão intrinsicamente relacionados com alterações no perfil lipídico e risco de AVEi em pacientes portadores de DMT2. Especificamente, alterações no alelo $\epsilon 4$ da ApoE, são responsáveis pelo aumento do risco de AVEi, hemorragia subaracnoide e hemorragia intracerebral (KUMAR et al., 2016; ZHANG et al., 2019).

2.2.2 Alterações nervosas

A neurodegeneração dos nervos sensoriais periféricos ocasionada em alguns pacientes com diabetes *mellitus* descompensada é uma patologia que envolve a retração dos terminais axônicos dos nervos sensoriais. A polineuropatia diabética é uma das causas mais comuns das neuropatias crônicas, apesar de ainda não ser bem esclarecido porque cerca de 30% dos diabéticos desenvolvem essa complicação. Trata-se de um diagnóstico baseado em exclusão a partir de outros achados e mais de 50% dos pacientes com tal complicação apresentam-se assintomáticos. Por tais motivos, grande parte dos pacientes, quando não reconhecem a patologia e não realizam o cuidado necessário, desenvolvem o pé diabético, cujo membro perde a sensibilidade pelo comprometimento dos nervos (POP-BUSUI et al., 2017; PRABODHA; SIRISENA & DISSANAYAKE, 2018; SEGERDAHL et al., 2018).

Evidências de experimentos noticiam que todo o neurônio, desde o pericário até sua porção terminal, é afetado pela diabetes. Porém, não se sabe ainda se os primeiros danos ocorrem nos axônios periféricos associado às células de Schwann ou no pericário dos neurônios que residem em gânglios da raiz dorsal (DRG). É vidente a participação dos lipídios na alteração da função mitocondrial e dessensibilização dos nervos sensoriais (PANG et al., 2020; RUMORA et al., 2018).

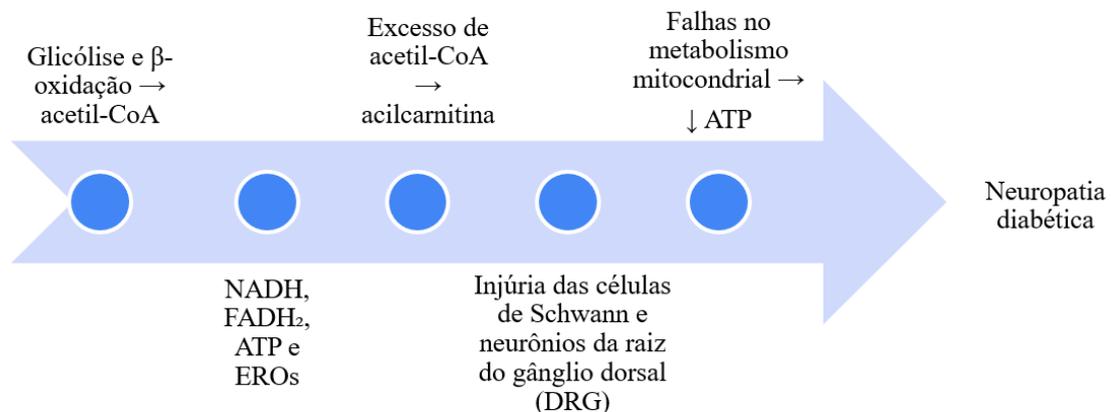
Os tipos de neuropatias diabéticas mais comuns são: neuropatia sensorial distal (NSD), muitas das vezes é assintomática e afeta as extremidades distais de grandes fibras mielinizadas; a neuropatia distal de fibras pequenas (NDFP), que afeta as fibras amielinizadas e carregam o fenótipo da síndrome dos pés ardendo; e a neuropatia diabética autonômica (NDA), que ocorre nas fibras autonômicas amielínicas fazendo com que os pacientes se tornem incapacitados com bexiga neurogênica, hipotensão ortostática e envolvimento intestinal (SASAKI et al., 2020).

Disfunções microvasculares, como o aumento do calibre dos capilares do endoneuro (camada interna do nervo constituída de tecido conjuntivo, por onde passam os *vasa nervorum*

– capilares arteriais sanguíneos) estão associadas à fisiopatologia da neuropatia diabética, pois tal mecanismo induz a diminuição da chegada de suprimento sanguíneo para o tecido nervoso, levando a uma situação de isquemia do nervo induzida pelo diabetes (BARRETT et al., 2017).

Pacientes diabéticos também podem apresentar uma sobrecarga de acetil-CoA. Durante a glicólise e a β -oxidação há a formação de acetil-CoA que vai para o ciclo de Krebs resultar na formação de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) e flavina adenina dinucleotídeo (FADH_2). Nesses pacientes, há uma sobrecarga do substrato acetil-CoA, e este, por sua vez, se acumula e é convertido em acilcarnitina. O acúmulo deste último é tóxico para o organismo, especialmente para as células de Schwann e neurônios da DRG, contribuindo para a injúria contínua do sistema nervoso, propiciando o desenvolvimento da neuropatia diabética como demonstrado na Figura 4 que esquematiza o processo de glicólise e β -oxidação (PANG et al., 2020).

Figura 4 – Esquemática da relação entre o excesso de acetil-CoA e o desenvolvimento da neuropatia diabética.



Fonte: Autoria própria.

Legenda: Acetil-CoA (acetil-coenzima A), NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo), FADH_2 (flavina adenina dinucleotídeo), ATP (adenosina trifosfato), EROs (espécies reativas de oxigênio).

NADH e FADH_2 são encaminhados para a mitocôndria para o processo de fosforilação oxidativa e geração de ATP. Além da formação de ATP, outros subprodutos são emitidos como as EROs que são naturalmente neutralizadas pelas enzimas celulares superóxido dismutase, glutatona e catalase. Contudo, os pacientes diabéticos, por possuírem excesso de acetil-CoA, os substratos NADH e FADH_2 também estão em excesso, o que leva a uma falha na fosforilação oxidativa, que culmina na diminuição da produção de ATP e aumento das EROs, acarretando

em danos oxidativos das células de Schwann e neurônios da DRG e falhas no metabolismo mitocondrial. Essa disfunção metabólica da mitocôndria que resulta em diminuição da produção de ATP e perda da capacidade de trafegar para baixo dos axônios, contribuem para a lesão axonal (BARRETT et al., 2017; PANG et al., 2020).

O excesso de ácidos graxos livres catabolizados pela β -oxidação é encarregado pela hiperlipidemia que causa danos ao sistema nervoso periférico, especialmente nas células de Schwann pela geração de EROs e inflamação local e sistêmica pela via de ativação de macrófagos e produção de citocinas e quimiocinas. Outra complicação gerada pela produção de EROs é o aceleração da idade cerebral que, em outras palavras, quer dizer que a inflamação e o processo oxidativo faz com que um indivíduo diabético descompensado tenha declínio da atividade cerebral que, em um indivíduo saudável, ocorreria conforme o avançar natural da sua idade e dos processos fisiológicos da senescência (CARVALHO & CARDOSO, 2021; PANG et al., 2020; PRABODHA; SIRISENA & DISSANAYAKE, 2018).

Lipídios também afetam o metabolismo diabético e são também capazes de culminar na neuropatia diabética. A LDL é oxidada pelas EROs e se ligam ao receptor de LDL oxidada 1 (LOX1), receptor Toll-like 4 (TLR4) e RAGE, expressos em diversas células. Essa ligação das LDL oxidadas vai sinalizar a ativação de caspase 3 e degradação do ácido desoxirribonucleico (DNA) nuclear, contribuindo para a geração de inflamação e mais produção de EROs, que continuam a causar danos ao nervo periférico (ORMAZABAL et al., 2018; PANG et al., 2020; PRABODHA; SIRISENA & DISSANAYAKE, 2018).

Não obstante, a comunicação entre o soma dos neurônios sensitivos e as células gliais satélite (SGCs – *satellite glial cells*) torna necessário maior compreensão dos mecanismos da neuropatia diabética, tendo em vista que, por se comunicarem intimamente, possuem processos fisiológicos compartilhados entre si. Em resposta ao estresse oxidativo, a relação neurônio-SGCs sinaliza a ativação de repetores P2X7 das SGCs, que resulta na secreção de fator de necrose tumoral alfa (TNF α – *tumoral necrosis factor alfa*) por parte de ambas as células e ATP por parte das SGCs. Em estudos recentes, foram demonstrados que as SGCs vizinhas dos nervos sensoriais induzem o acoplamento da atividade neuronal e, com isso, bloqueiam as junções gap, atenuando a hiperexcitação dos neurônios da DRG e hiperalgesia mecânica (GONÇALVES; VÆGTER & PALLESEN, 2018).

Os principais sintomas da neuropatia diabética são: perda da sensibilidade dos dedos dos pés e dos pés, dores agudas, ardor, formigamento, e sensações como picadas de alfinetes, dormência e latejante. Se não tratada, o paciente pode padecer de úlceras e amputação. E, apesar de não haver cura, o paciente pode realizar os cuidados e inspeções dos seus membros inferiores

periodicamente, controlar o nível glicêmico e tomar medicamentos para neuralgia, caso seja necessário (BRIL et al., 2018).

Fatores que comumente são encontrados nos pacientes diabéticos como hipertensão, dislipidemia, circunferência da cintura, tabagismo, altura, tempo de duração do diabetes, níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), estilo de vida, fatores genéticos e gênero feminino, são conhecidos por serem considerados de risco e aumentarem as chances do desenvolvimento de problemas nervosos (HÉBERT et al., 2017).

2.2.3 Alterações musculoesqueléticas

Além dos distúrbios de sensibilidade, o paciente com neuropatia diabética pode apresentar disfunções motoras severas como aumento do risco de quedas, alteração na marcha e aumento no balanço do corpo. Isso se deve ao fato da DM afetar o SNC, levando a afecção das vias corticomuscular, trato corticoespinal e anormalidades no neurônio motor espinal, confluindo também com os danos axonais do trato corticoespinal e neurônio motor (MURAMATSU, 2020).

As complicações vasculares do DM podem resultar na mionecrose diabética, que se caracteriza por afecção do sistema musculoesquelético ocasionada por uma isquemia decorrente da hiperglicemia, alterações plaquetárias e aterosclerótica em pacientes com DMT2. Seu diagnóstico não é fácil, visto que há pouco reconhecimento clínico, pouco se sabe sobre suas manifestações e por ser uma complicação rara (BUELL & AJMAL, 2020).

Em pacientes com DMT1, cujo público é formado por adolescentes e crianças, as miopatias (desordens musculares) são frequentemente observadas. As principais observações descritas são: fraqueza generalizada, fraqueza funcional, redução geral da capacidade física e perda da massa muscular. Tais demonstrações implicam futuramente em complicações como a neuropatia diabética (ATAY et al., 2018).

A neuropatia diabética também está associada ao aumento da porosidade cortical em ossos como a tíbia e o rádio tendo em vista a diminuição da velocidade de condução nervosa e contribuindo para maior risco de fraturas (VILACA et al., 2021).

2.2.4 Doenças neurodegenerativas

Devido a intercorrência da hiperglicemia nas diversas vias metabólicas e os prejuízos ao organismo que são causados pelo efeito nocivo dos metabólitos desse produto, torna-se mais

tangível a correlação da elevação da glicemia com o desenvolvimento de diversas patologias, destacando-se principalmente as doenças neurodegenerativas. A fisiopatologia completa das doenças neurodegenerativas ainda não é totalmente elucidada, porém, sabe-se que a hiperglicemia está relacionada com o desenvolvimento ou progressão dessas doenças que acometem o sistema nervoso e todas as estruturas a ele relacionadas. Dentre as doenças neurodegenerativas que estão sendo estudadas nesse sentido, podemos citar a doença de Alzheimer (DA).

A DA é caracterizada pelo acúmulo de proteína beta amiloide (β A) no meio extracelular e hiperfosforilação intracelular da proteína tau (emaranhados neurofibrilares) e promove a disfunção e perda das sinapses neuronais, culminando na perda neuronal progressiva do córtex cerebral e do hipocampo. A fosforilação da proteína tau, bem como o acúmulo de proteína β A, promovem a inflamação que, conseqüentemente, induz o processo de estresse oxidativo e então, ocorre a perda neuronal. O subdomínio retículo endoplasmático associado à mitocôndria (ERAM – *endoplasmic reticulum-associated mitochondrial*) regula as atividades biológicas e funções da mitocôndria (AREA-GOMEZ et al., 2018; ASIH et al., 2017; BUTTERFIELD & HALLIWELL, 2019).

Para tanto, a presença de C99 na mitocôndria associada a membrana (MAM – *mitochondria-associated membranes*), o produto do processamento C-terminal da proteína precursora amiloide (APP – *amyloid precursor protein*) derivada da clivagem da proteína β -amiloide pela enzima β -secretase, que está presente na MAM, resulta no aumento da respiração celular, deixando à mostra que o aumento de C99 na MAM aumenta a relação ERAM que, possivelmente, permite compreender o metabolismo da DA (AREA-GOMEZ et al., 2018; ASIH et al., 2017; BUTTERFIELD & HALLIWELL, 2019).

É característico observar perturbações na homeostase de lipídios e Ca^{2+} devido as alterações mitocondriais que ocorrem nos processos oxidativos já mencionados e pela própria atividade da organela durante a cadeia transportadora de elétrons (CTE) e fosforilação oxidativa e, somando todos esses fatores, é perceptível o aumento de EROs, que acabam por agravar todo processo de lesão oxidativa (AREA-GOMEZ et al., 2018).

Levando em consideração a resistência à insulina apresentada na DMT2, que resulta na hiperglicemia e produção de RAGE, este último aponta maior contribuição para a consolidação da resistência à insulina. A diminuição da atividade da insulina no SNC e as conseqüências dessa inibição afetam as proteínas APP, β A, sítio 1 de integração de ajudante de Abelson (AHI1 – *Abelson helper integration site-1*), cinesina, tau, proteína-1 associada à huntingtina (HAP1 –

huntingtin associated protein 1) que, por fim, corroboram para que as consequências da DMT2 promovam o desenvolvimento da DA (SHIEH; HUANG & LIN, 2020).

Os principais sinais são o declínio cognitivo e, com o curso da doença, aparecem o declínio visuoespacial, diminuição dos comandos de cognição verbal e não verbal, déficits progressivos de memória, execução de função, atenção, psicomotor, processamento e informação da fala, conhecimento semântico e habilidades de linguagem, por meio do qual torna-se perceptível para familiares o decurso de algum tipo de demência. Todos esses sinais são decorrentes das alterações neuronais, dos processos oxidativos, da inflamação e dos distúrbios metabólicos e vasculares que ocorrem no cérebro (ALJANABI et al., 2020; KARVANI et al., 2019).

Outras doenças neurodegenerativas que estão sendo pesquisadas para a sua associação com a hiperglicemia são a doença de Parkinson (DP) e a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Em relação a doença de Parkinson, o estudo de De Pablo-Fernandez et al. (2017), diz que os aspectos moleculares que propiciariam o desenvolvimento da patologia em questão, não revelam grande discrepância entre a desregulação da insulina e a DP em pacientes diabéticos e não diabéticos. Relacionado a ELA, dados indicam que pacientes diabéticos não possuem associação com a incidência de ELA, mas ressaltam que pacientes com ELA que adquirem DM estão propensos a maior agravamento da doença (TSAI; LEE & LEE, 2019).

3 CONCLUSÃO

Dessa forma, são notórios os efeitos deletérios dos produtos metabólicos da glicose em excesso, os quais, por sua vez, desencadeiam, ao longo das vias metabólicas, a formação de produtos intermediários como as EROs, que promovem as alterações na mitocôndria, alterando a homeostase de cálcio e lipídios e diminuindo a produção de ATP, acabam por agravar o processo oxidativo, resultando em consequências como modificações de proteínas, lipídios, DNA, disfunções nervosas, prejuízo no transporte axonal e redução dos produtos da via do ciclo das pentoses como o NADPH.

Além disso, citocinas, quimiocinas e EROs sintetizados pelas células de defesa dos pacientes com hiperglicemia descompensada, acometem órgãos como nervos, coração, vasos sanguíneos e músculos esqueléticos, promovendo complicações como neuropatia, cardiopatia, alterações vasculares como AVE, mionecrose e fraqueza muscular, levando a comprometimentos sensoriais e motores. Também é possível observar que associação da hiperglicemia com a resistência à insulina na DMT2, alteram a inibição de proteínas

responsáveis pela patologia da DA e contribuem para um pior prognóstico em pacientes com ELA.

Diante disso, pode-se perceber a necessidade de mais estudos sobre as alterações metabólicas desencadeadas pela hiperglicemia, visto que atualmente, a diabetes *mellitus* acomete grande parte da população mundial. Conhecimentos mais aprofundados sobre a participação dos metabólitos do excesso da glicose, poderiam auxiliar a compreender a gênese de algumas doenças do sistema nervoso, corroborando para melhores terapêuticas e, dessa forma, desenvolver novas alternativas para prevenção de doenças graves, como a DA e a ND.

REFERÊNCIAS

- ALJANABI, N. M. et al. Alzheimer's and hyperglycemia: role of the insulin signaling pathway and GSK-3 inhibition in paving a path to dementia. **Cureus**, v. 12, n. 2, 2020.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. **Diabetes care**, v. 42, n. Supplement 1, p. S13-S28, 2019.
- AREA-GOMEZ, E. et al. A key role for MAM in mediating mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease. **Cell death & disease**, v. 9, n. 3, p. 1-10, 2018.
- ASIH, P. R. et al. Multiple mechanisms linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease: testosterone as a modifier. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 59, n. 2, p. 445-466, 2017.
- ATAY, C. et al. Comparison of hand function between children with type 1 diabetes mellitus and children without type 1 diabetes mellitus. **Pediatric Physical Therapy**, v. 30, n. 1, p. 58-65, 2018.
- BARRETT, E. J. et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 12, p. 4343-4410, 2017.
- BRASIL. Comitê de Ética em Pesquisa. Resolução nº 510, de 7 de Abril de 2016. **Diário Oficial da Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF**, v.2, n. 98, 24 maio. 2016. Seção 1, p. 44-46.
- BRIL, V. et al. Neuropathy. **Canadian journal of diabetes**, v. 42, p. S217-S221, 2018.
- BUELL, K. G.; AJMAL, S. R. Diabetic Myonecrosis: A Poorly Recognized Complication in an Adult With Type 2 Diabetes. **Canadian journal of diabetes**, v. 44, n. 3, p. 213-215, 2020.
- BUTTERFIELD, D. A.; HALLIWELL, B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 20, n. 3, p. 148-160, 2019.

- CARVALHO, C.; CARDOSO, S. Diabetes–Alzheimer's Disease Link: Targeting Mitochondrial Dysfunction and Redox Imbalance. **Antioxidants & redox signaling**, v. 34, n. 8, p. 631-649, 2021.
- CASTELLI, Gregory; DESAI, Krishna M.; CANTONE, Rebecca E. Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis. **American Family Physician**, v. 102, n. 12, p. 732-739, 2020.
- DAGAR, Neha et al. Diabetic nephropathy: A twisted thread to unravel. **Life Sciences**, p. 119635, 2021.
- DE PABLO-FERNANDEZ, E. et al. Association between Parkinson's disease and diabetes: Data from NEDICES study. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 136, n. 6, p. 732-736, 2017.
- DHALLA, N. S.; SHAH, A. K.; TAPPIA, P. S. Role of oxidative stress in metabolic and subcellular abnormalities in diabetic cardiomyopathy. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 7, p. 2413, 2020.
- FELDMAN, E. L. et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. **Neuron**, v. 93, n. 6, p. 1296-1313, 2017.
- GAIZ, A. et al. Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 94, p. 679-686, 2017.
- GASECKA, A. et al. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 9, p. 2807, 2020.
- GONÇALVES, N. P.; VÆGTER, C. B.; PALLESEN, L. T. Peripheral glial cells in the development of diabetic neuropathy. **Frontiers in neurology**, v. 9, p. 268, 2018.
- HARREITER, J.; RODEN, M. Diabetes mellitus - definition, klassifikation, diagnose, screening und prävention (update 2019). **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 131, n. 1, p. 6-15, 2019.
- HÉBERT, H. L. et al. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. **Pain**, v. 158, n. 4, p. 560, 2017.
- JOHNS, E. C. et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 11, 2018.
- KARVANI, M. et al. Neurocognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. **Hormones**, v. 18, n. 4, p. 523-534, 2019.
- KNAPP, M.; TU, X.; WU, R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 40, n. 1, p. 1-8, 2019.
- KUMAR, A. et al. Association between apolipoprotein ε4 gene polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. **Annals of neurosciences**, v. 23, n. 2, p. 113-121, 2016.
- KWON, S.W. et al. Network brokerage: An integrative review and future research agenda. **Journal of Management**, v. 46, n. 6, p. 1092-1120, 2020.

- LI, X.-B. et al. Apolipoprotein E polymorphisms increase the risk of post-stroke depression. **Neural regeneration research**, v. 11, n. 11, p. 1790, 2016.
- MARATNI, N. P. T. et al. Association of Apolipoprotein E Gene Polymorphism with Lipid Profile and Ischemic Stroke Risk in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2021, 2021.
- MURAMATSU, K. Disfunção do Sistema Motor Relacionada ao Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 7485, 2020.
- ORMAZABAL, V. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. **Cardiovascular diabetology**, v. 17, n. 1, p. 1-14, 2018.
- PANG, L. et al. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, 2020.
- PETERSMANN, A. et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. **Experimental and clinical endocrinology & diabetes**, v. 126, n. 07, p. 406-410, 2019.
- PLETSCH, A. H. M. **Análise da resposta neuromuscular, equilíbrio postural e qualidade de vida em diabéticos tipo 2 após treinamento sensório-motor: ensaio clínico randomizado controlado cego**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2017.
- POP-BUSUI, R. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 40, n. 1, p. 136-154, 2017.
- PRABODHA, L. B. L.; SIRISENA, N. D.; DISSANAYAKE, V. H. W. Susceptible and prognostic genetic factors associated with diabetic peripheral neuropathy: a comprehensive literature review. **International journal of endocrinology**, v. 2018, 2018.
- RUMORA, A. E. et al. Dyslipidemia impairs mitochondrial trafficking and function in sensory neurons. **The FASEB Journal**, v. 32, n. 1, p. 195-207, 2018.
- SANZANA, M. G.; DURRUTY, P. Outros tipos específicos de diabetes mellitus. **Las Condes Clinical Medical Journal**, v. 27, n. 2 P. 160-170, 2016.
- SASAKI, H. et al. Spectrum of diabetic neuropathies. **Diabetology international**, v. 11, n. 2, p. 87-96, 2020.
- SEGERDAHL, A. R. et al. A brain-based pain facilitation mechanism contributes to painful diabetic polyneuropathy. **Brain**, v. 141, n. 2, p. 357-364, 2018.
- SHIEH, J. C.-C.; HUANG, P.-T.; LIN, Y.-F. Alzheimer's disease and diabetes: insulin signaling as the bridge linking two pathologies. **Molecular neurobiology**, v. 57, n. 4, p. 1966-1977, 2020.
- SZMUILOWICZ, E. D.; JOSEFSON, J. L.; METZGER, B. E. Gestational diabetes mellitus. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 48, n. 3, p. 479-493, 2019.
- TSAI, C.-P.; LEE, J. K.-W.; LEE, C. T.-C. Type II diabetes mellitus and the incidence of amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of neurology**, v. 266, n. 9, p. 2233-2243, 2019.

VILACA, T. et al. The Effects of Type 1 Diabetes and Diabetic Peripheral Neuropathy on the Musculoskeletal System: A Case–Control Study. **Journal of Bone and Mineral Research**, 2021.

WEI, Q. et al. Pathological Mechanisms in diabetes of the exocrine pancreas: What's Known and What's to Know. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 1394, 2020.

ZHANG, H. et al. A preliminary study of the association between apolipoprotein E promoter methylation and atherosclerotic cerebral infarction. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 28, n. 4, p. 1056-1061, 2019.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88, 2018.

ZIMMET, P. Z. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history?. **Clinical diabetes and endocrinology**, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2017.